

CAPITULO 6: LÍPIDOS

INTRODUCCIÓN

Los lípidos son un extenso grupo de biomoléculas cuya característica principal es su insolubilidad en agua y solubilidad en solventes orgánicos. Aunque sirva para definir una característica, no vale esta afirmación para una definición precisa de este grupo químico. Porque son muchas las biomoléculas insolubles en agua que no son lípidos; y hay lípidos, por el contrario, que interaccionan fácilmente con el agua.

Desde un punto de vista químico, podemos definir a los lípidos de la siguiente manera:

1. Derivados por esterificación y otras modificaciones de ácidos grasos. Los ácidos grasos son ácidos monocarboxílicos de número par de átomos de carbono; en la figura se denota la función ácida de un compuesto orgánico (donde R: es un radical y el grupo carboxilo: -COOH)

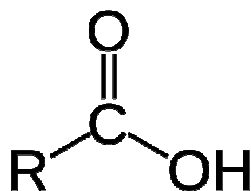


Figura N°6-1: Función ácido orgánico

2. Derivados por condensación y otras modificaciones de unidades isoprenoides. La unidad isoprenoide (también llamada prenoide) consta de cinco átomos de carbono, organizados generalmente como *isopenteno* o *isopreno* (2-metil 1,3- butadieno). Las unidades de isopreno proviene del acetato del Acetil-CoA.

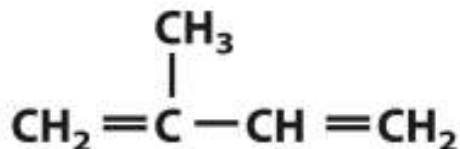


Figura N°6-2: Estructura isopreno.

Esta definición nos muestran las dos grandes familias de lípidos. Los ácidos grasos se sintetizan en la célula a partir de la unión sucesiva de unidades de dos átomos de carbono (y de ahí que tengan un número par de los mismos). A partir de restos de Acetil-CoA.

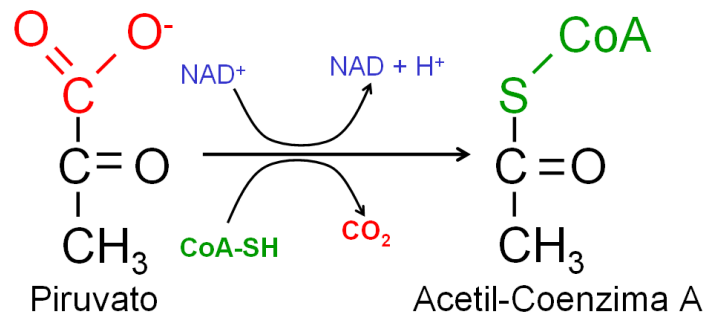


Figura N°6-3: Descarboxilación oxidativa de piruvato y formación de Acetil-CoA catalizado por el complejo enzimático Piruvato deshidrogenasa. Acetil -CoA es un intermediario importante y es precursor para la síntesis de lípidos.

Los lípidos isoprenoides, por su parte, siguen otra vía de síntesis en la que se van añadiendo sucesivas unidades isoprenoides. De ahí que en principio estos compuestos tengan un número de átomos de carbono múltiplo de cinco (aunque esta regla aparece violada con mucha mayor frecuencia). Corresponde esta división asimismo a lo que experimentalmente conocemos como *lípidos saponificables* (poseen ácidos grasos en su estructura) y *lípidos insaponificables* (no poseen ácidos grasos en su estructura).

Nuestro nivel de estudio irá de lo más simple hasta lo complejo

Entre los primeros, estudiaremos en primer lugar los **ácidos grasos** y unos derivados de los ácidos grasos llamados genéricamente **eicosanoides** (conformados por las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos).

a- Ácidos Grasos
b- Derivados de Ácidos Grasos

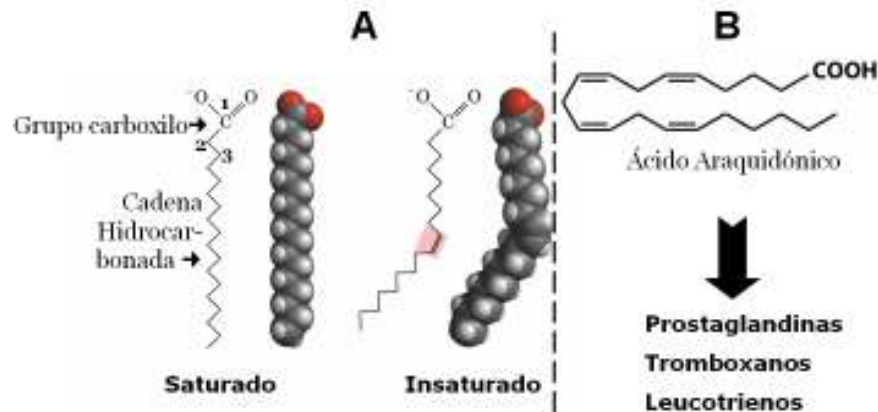


Figura N°6-4: Estructura básica de los ácidos grasos y derivados de los mismos. Notese que los átomos de carbono de los ácidos grasos se numeran empezando por el extremo carboxilo.

A continuación, los lípidos neutros que se forman por la unión éster de los ácidos grasos con glicerol (que es un alcohol), constituyendo los **acilgliceroles**.

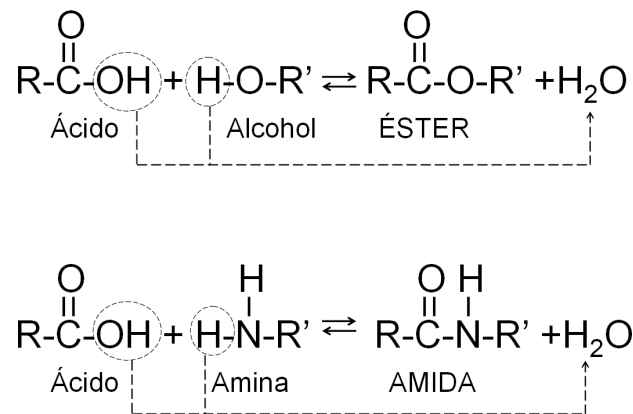


Figura N°6-5: Formación de un éster y de una amida.

Posteriormente, seguiremos con los **lípidos anfipáticos**, así llamados por coexistir en la misma molécula una porción polar y otra hidrofóbica. Estos lípidos son capaces de autoestructuración, dando lugar a complejos supramoleculares como las *micelas*, *monocapas*, *bicapas*, etc. Son característicos de las interfases agua-aceite. Son importantes componentes de las membranas biológicas.

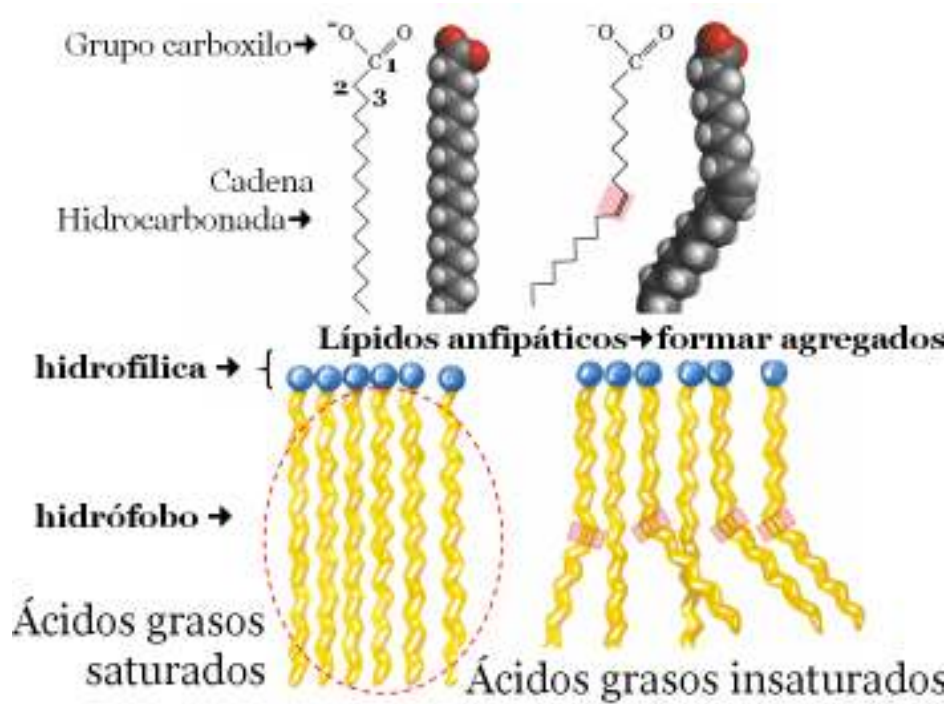


Figura N°6-6: Características de los lípidos anfipáticos y su capacidad de formar agregados.

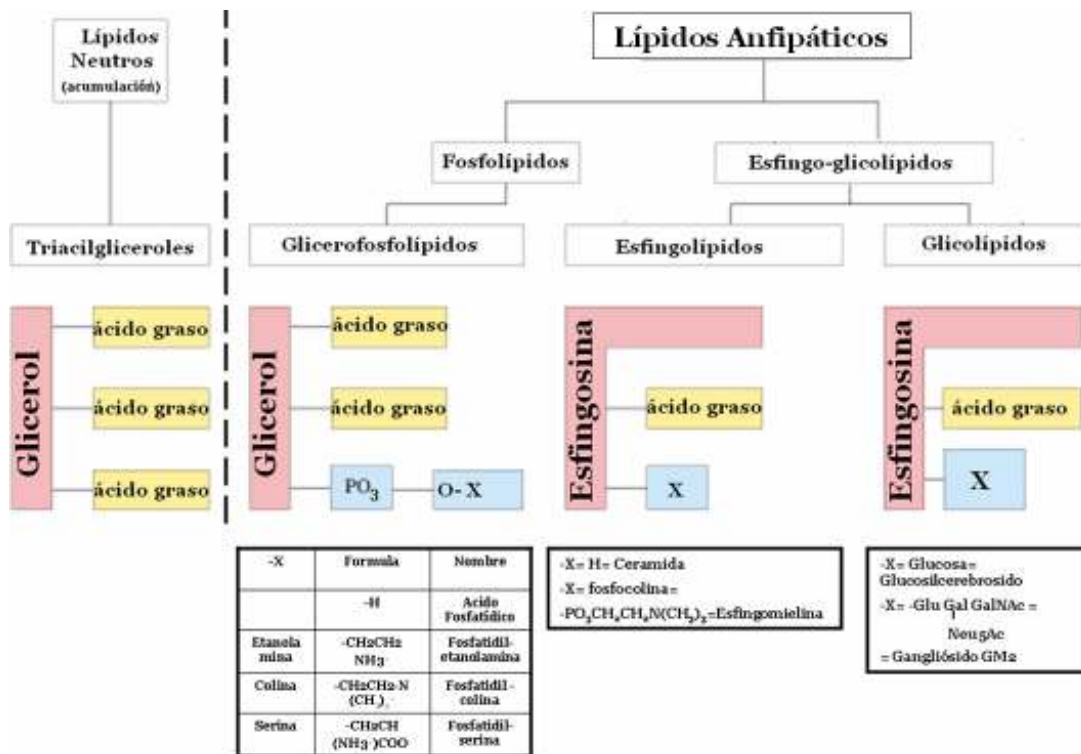


Figura N°6-7: Esquema general de los principales lípidos

Por último, estudiaremos los **lípidos isoprenoides**. Hay un grupo de isoprenoides particularmente interesante en bioquímica, que es el constituido por los **esteroides** y las **vitaminas liposolubles**.

Lípidos Isoprenoides



Figura N°6-8: Derivados isoprenoides

1- ÁCIDOS GRASOS

Los ácidos grasos son ácidos monocarboxílicos de número par de átomos de carbono. El número par deriva del modo de biosíntesis, que se realiza a través de adiciones sucesivas de unidades C-C de dos átomos de carbono. Podemos distinguir

(a) el **grupo carboxilo -COOH**, que al pH de los medios biológicos aparece normalmente disociado como **-COO⁻** y

(b) la cadena hidrocarbonada **CH₃-CH₂-CH₂-...** Esta última es fuertemente hidrofóbica, mientras que el grupo carboxilo interacciona fácilmente con el agua. Esto da a los ácidos grasos un cierto carácter anfipático (es decir, que en la misma molécula coexisten zonas hidrofílicas e hidrofóbicas).

Cuando la cadena hidrocarbonada no posee doble enlaces, está plenamente saturada, hablamos de **ácidos grasos saturados**; pero muy a menudo se presentan insaturaciones en forma de dobles enlaces C=C: hablamos entonces de **ácidos grasos insaturados**. Estos últimos tienen puntos de fusión más bajos que los saturados. Por eso los lípidos ricos en ácidos grasos saturados suelen ser sólidos a la temperatura ambiente (grasas) mientras que los ricos en ácidos grasos insaturados son líquidos (aceites).

Tabla N° 1: Ácidos grasos saturados				
Número de carbonos	NOMBRE COMÚN	NOMBRE IUPAC	Estructura	Abreviatura
4	Butírico	Butanoico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	4:0
6	Caproico	Hexanoico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$	6:0
8	Caprílico	Octanoico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$	8:0
10	Cáprico	Decanoico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$	10:0
12	Láurico	Dodecanoico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$	12:0
14	Mirístico	Tetradecanoico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$	14:0
16	Palmítico	Hexadecanoico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$	16:0
18	Estearico	Octadecanoico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$	18:0
20	Araquídico	Eicosanoico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$	20:0

Tabla N°2: Ácidos grasos insaturados				
Nº de C	NOMBRE COMÚN	NOMBRE IUPAC	Abreviatura	Estructura
18	Oleico	9-octadecenoico	18:1 Δ^9	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
18	Linoleico	9,12-octadecadienoico	18:2 $\Delta^{9,12}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
18	Linolénico	9,12,15-octadecatrienoico	18:3 $\Delta^{9,12,15}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
20	Araquidónico	5,8, 11, 14 Eicosatetraenoico	20:4 $\Delta^{5,8,11,14}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$
20	EPA	5,8,11,14,17 Eicosapentaenoico	20:5 $\Delta^{5,8,11,14,17}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$

22	DHA	4,7,10,13, 16,19, 22 Docosahexanoico	22:6 $\Delta_{4,7,10,13,16, 19}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
----	-----	---	-------------------------------------	--

Por su parte, los ácidos grasos insaturados presentan dobles enlaces, que casi invariablemente son del tipo geométrico *cis*. Si hay una sola insaturación en la molécula, hablamos de **Monoinsaturados**; si hay varias, de **Poliinsaturados**. En este último caso, las insaturaciones nunca se presentan en conjugación, sino cada tres átomos de carbono. Para nombrarlos de una forma sencilla se hace de la siguiente forma: el número de átomo de carbonos seguido de dos puntos y el número de dobles ligaduras o enlaces. 16:1 Δ^9 es el ácido palmitoleico seguido de la letra griega delta con un número que significa la posición de ese doble enlace, Tabla 2.

Desde el punto de vista estructural, la presencia de una insaturación en *cis*-hace que la molécula presente un ángulo, a diferencia de las cadenas rectas de los ácidos saturados. Este ángulo es la causa del menor punto de fusión de estos ácidos. **Los tres ácidos poliinsaturados que se presentan (linoleico y linolénico) son esenciales en la dieta humana.** Es decir, el organismo no los puede sintetizar y deben ser ingeridos en la dieta. El ácido araquidónico se sintetiza a partir del ácido linoleico.

El sistema “omega” (ω) en esta nomenclatura de los ácidos grasos se comienza a enumerar desde la parte terminal de la molécula (carbono final, omega) que es el grupo metilo terminal de la molécula (carbono más alejado del carboxilo). De esta forma, el ácido Linolénico (18:3 $\Delta^{9,12,15}$) sería un ácido graso ω -3. Ya que comenzamos a contar del último carbono:



Los ácidos grasos omega-3, son ácidos grasos esenciales poliinsaturados, derivados del ácido linolénico, que se encuentran en alta proporción en pescados azules (como el salmón) y en algunas fuentes vegetales como las semillas de lino y las nueces. En particular, el DHA se ha demostrado que mejora la cognición y la función sináptica y que se convierte en mediadores lipídicos que facilitan la resolución de la inflamación aguda (proporcionando neuroprotección) y promover el desarrollo del hipocampo.

- Síntesis y degradación de ácidos grasos

- Los ácidos grasos no solo provienen de la dieta sino que pueden ser sintetizados en órganos como el hígado y tejido adiposo (principalmente) de sustancias precursoras que provienen fundamentalmente del metabolismo de los hidratos de carbono. Un complejo enzimático gobierna la velocidad de síntesis de los ácidos grasos denominado *ácido graso sintetasa* y se encuentra ubicado en el citoplasma de la célula
- La vía de degradación de ácidos grasos se denomina beta-oxidación y se realiza en la mitocondria de las células. Se realiza a través de un proceso oxidativo hasta dar $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$.

2- EICOSANOIDES

Los eicosanoides son derivados de ácidos grasos poliinsaturados de veinte átomos de carbono, generalmente del ácido araquidónico y de ahí les viene el nombre (*Eicosa-* es un prefijo griego que significa veinte). Tienen una gran importancia como **mediadores locales**, y el espectro de sus acciones fisiológicas es extensísimo. Se describen tres órdenes de eicosanoides: las **Prostaglandinas**, los **Tromboxanos** y los **Leucotrienos**. En la actualidad son consideradas hormonas.

En las prostaglandinas los cinco átomos de carbono centrales en la cadena forman un ciclo, que aparece sustituido por una o varias funciones oxigenadas. La naturaleza de este ciclo determina las distintas clases de prostaglandinas. Así, la Prostaglandina E tiene en el ciclo una función ceto $-\text{C}=\text{O}$ y una función hidroxilo $-\text{OH}$, mientras que la Prostaglandina $\text{F}_{2-\text{alfa}}$ presenta dos funciones hidroxilo. Por su parte, los tromboxanos tienen un ciclo de seis átomos, cinco carbonos y un oxígeno. Se presenta la estructura del Tromboxano B₂.

Unos y otros son importantísimos mediadores locales, y su síntesis está relacionada con la *respuesta inflamatoria*. Prostaglandinas y Tromboxanos se forman a partir del ácido araquidónico merced a la acción de la enzima **ciclooxigenasa**. Los inhibidores de esta enzima son, por lo tanto, **agentes antiinflamatorios**, y entre ellos destaca particularmente la **aspirina (ácido acetilsalicílico)**. Figura 9.

Los leucotrienos tienen una estructura ligeramente diferente; no se forma un ciclo interno en la molécula, y aparecen muy a menudo unidos al tripéptido **glutación** (gamma-glutamilcisteinil glicina). Tenemos un ejemplo en el Leucotrieno

C4. Los leucotrienos son mediadores de respuestas *alérgicas* y *anafilácticas*, y se producen por la acción de la enzima *Lipoxygenasa*.

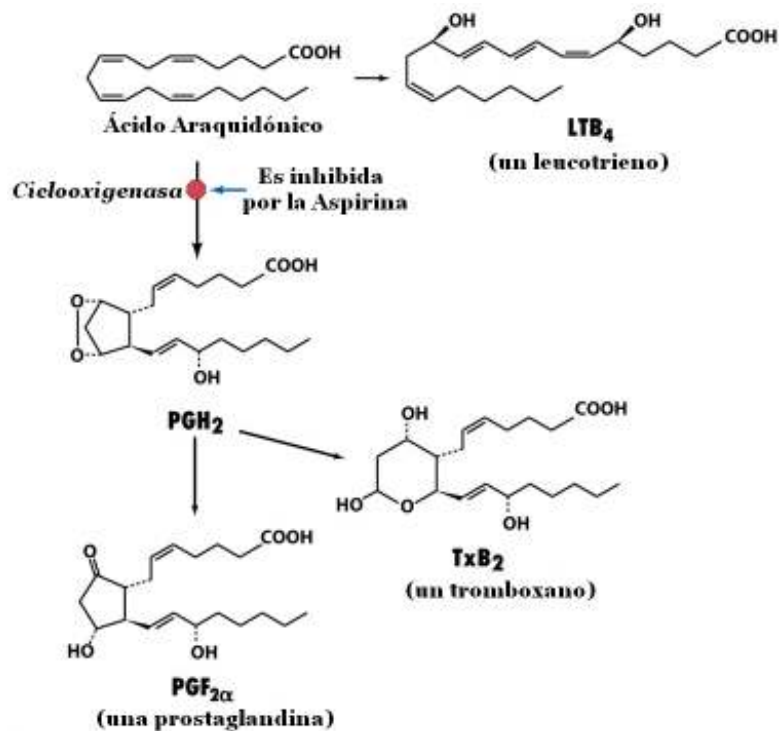


Figura N°6-9: Eicosanoides.

3- ACILGLICEROLES Y CERAS

Los acilglicerolos son ésteres de ácidos grasos con el alcohol glicerol. Dado que éste tiene tres posiciones posibles de esterificación, distinguimos entre **Monoacilglicerolos** (monoglicéridos), **Diacilglicerolos** (diglicéridos), y **Triacilglicerolos** (triglicéridos). Estos últimos son los constituyentes principal de los lípidos de reserva energética y se almacenan en el tejido adiposo.

Los triacilglicerolos tienen sus tres posiciones esterificadas y de ahí un carácter mucho más hidrofóbico que los mono y diacilglicerolos. Como vimos anteriormente, son los lípidos de reserva por excelencia en los seres vivos, y como tales, representan un porcentaje importante del peso corporal. Se presentan a continuación algunas estructuras de triacilglicerolos.

Las grasas neutras pueden hacerse reaccionar con álcalis fuertes como hidróxido de potasio (KOH). Se produce la hidrólisis, se obtiene como principal producto la sal correspondiente (que son los jabones) más glicerol.

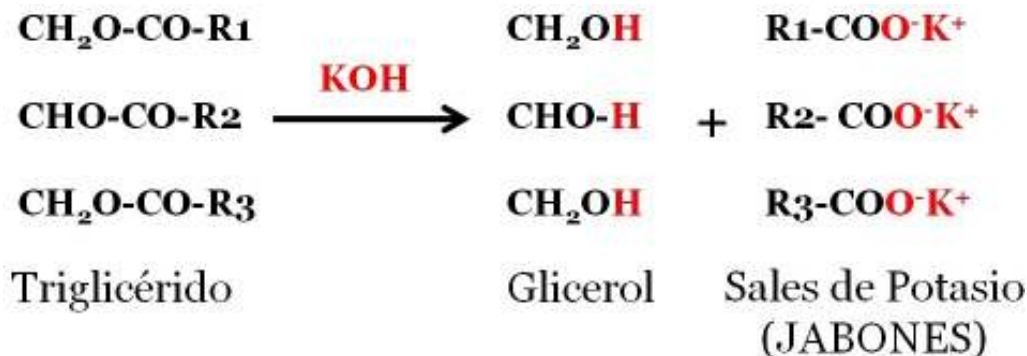


Figura N°6-10: Proceso de saponificación.

4- LÍPIDOS ANFIPÁTICOS

Con este nombre conocemos una extensa familia de lípidos que se caracterizan por tener, en la misma molécula, una zona polar, que interacciona fácilmente con el agua, y una zona hidrofóbica, generalmente los ácidos grasos unidos al glicerol, figuras 6 y 7.

La característica más relevante de los lípidos anfipáticos es su capacidad de autoestructuración: las interacciones entre zonas polares y zonas hidrofóbicas de unas moléculas con otras dan lugar a agregados supramoleculares como las micelas, monocapas, bicapas, además de otras. La estructura en bicapa es el motivo básico de todas las membranas biológicas. Por ello, los lípidos anfipáticos son los componentes básicos de todas las membranas, y de ahí su enorme importancia.

Los lípidos anfipáticos se estructuran generalmente a partir de un alcohol (glicerol o esfingosina, generalmente) esterificado con uno o dos ácidos grasos, que constituyen la zona hidrofóbica de la molécula.

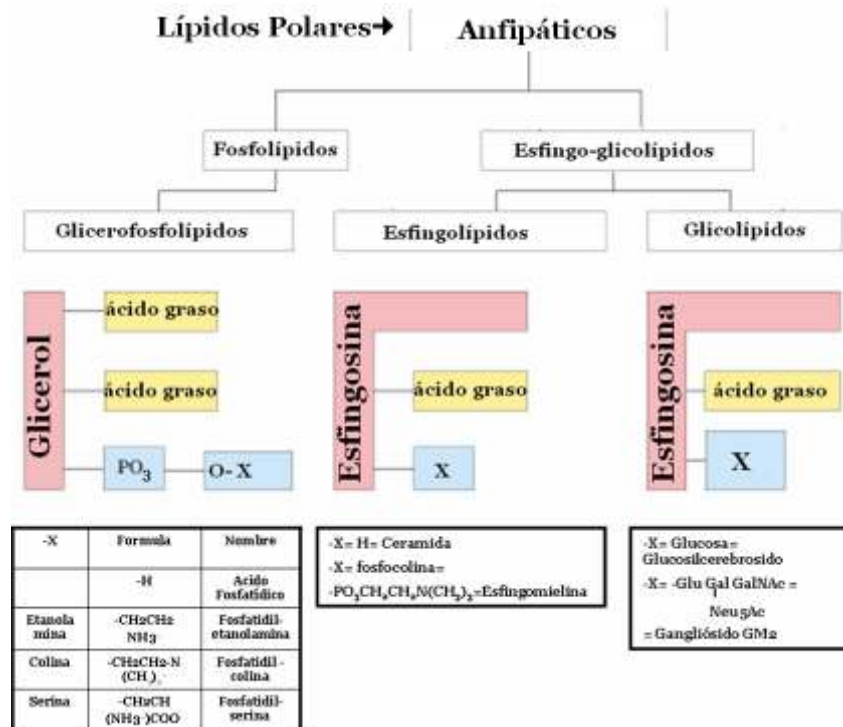


Figura N°6-11: Lípidos anfipáticos

Dependiendo de la naturaleza de este grupo polar, clasificamos los lípidos anfipáticos como:

4.1- Fosfolípidos

4.2- Esfingo-Glicolípidos

4.1 Fosfolípidos

Para ver detenidamente la estructura de los primeros, empezaremos por el alcohol primario, que en este caso es el GLICEROL. Este glicerol aparece esterificado en la posición 1 por un residuo de ácido graso, en este caso R1. Mientras que la posición 2 está esterificada por otro residuo de ácido graso, R2. El -OH en el carbono 3 está esterificado por un grupo ortofosfato; el cual a su vez se esterifica a un grupo sustituyente X.

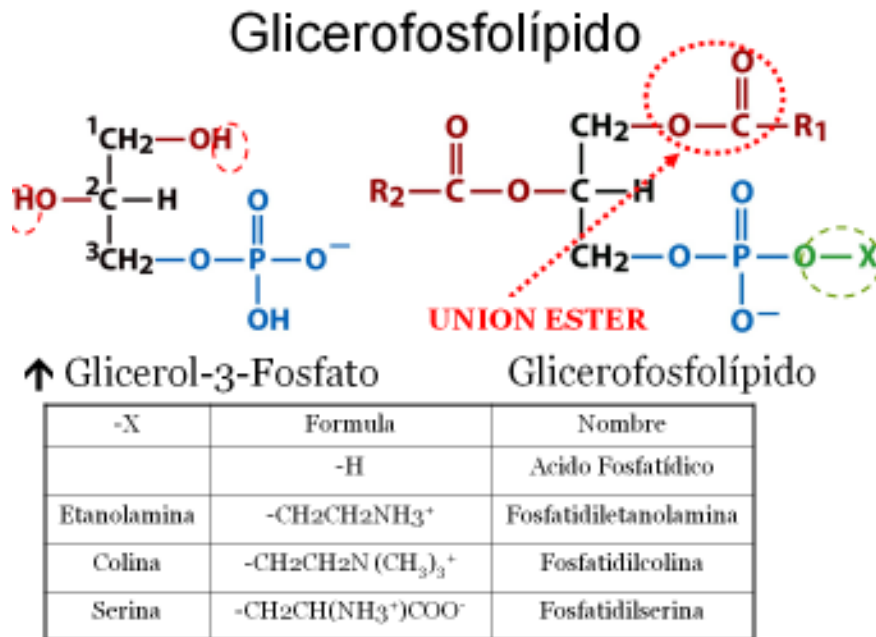


Figura N°6-12: Estructura de un fosfolípido

- Cuando el X es colina el glicerofosfolípido se llama **Fosfatidilcolina** o **Lecitina**.

En su estructura podemos ver la **parte hidrofóbica** de la molécula: constituida por los dos radicales acilos sustituyendo al glicerol, y la **parte polar**, de la misma, compuesta por el grupo fosfocolina. La polaridad de este último está determinada por la carga electronegativa del fosfato y la carga electropositiva del grupo trimetilamonio de la colina.

- Cuando el X=etanolamina el glicerofosfolípido se llama **Fosfatidil etanolamina** (cefalina).

- Cuando el X= es el aminoácido serina colina el glicerofosfolípido se llama **Fosfatidilserina**.

- Cuando el X= otra molécula de glicerol, en cuyo caso tenemos el **Fosfatidilglicerol**, cuyo -OH en 3 puede estar esterificado a otro residuo de ácido fosfatídico, dando lugar al **Difosfatidilglicerol** o **cardiolipina**.

- Fosfolipasas

Las enzimas que hidrolizan glicerofosfolípidos reciben el nombre de **fosfolipasas**. Se conocen fosfolipasas de varios tipos. La acción de las fosfolipasas sobre una lecitina puede esquematizarse así:

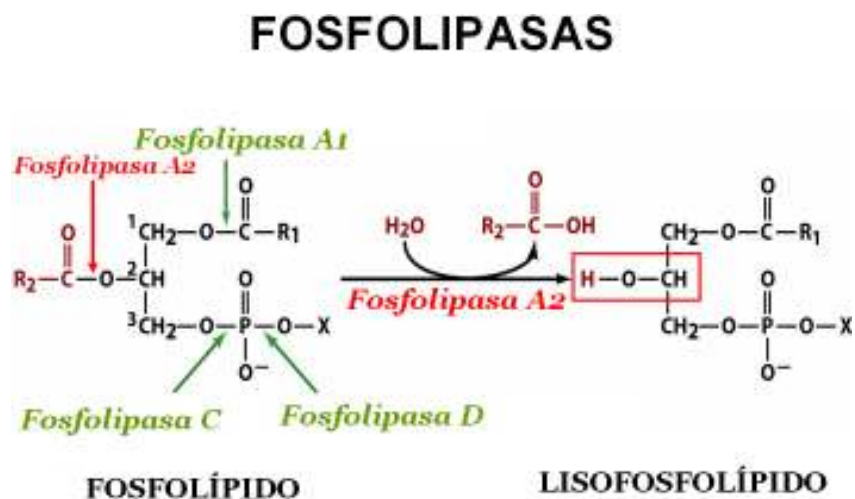


Figura N°6-13: Acción de las fosfolipasas.

Fosfolipasa A1, separa el grupo acilo en el carbono 1 del resto de la molécula.

Fosfolipasa A2, separa el grupo acilo en la posición 2 del resto de la molécula

Fosfolipasa C, separa el grupo fosfato del diacilglicerol.

Fosfolipasa D, separa el grupo esterificado sobre el grupo fosfato (sustituyente X).

Los compuestos resultantes de la acción de las fosfolipasas A1 y A2 reciben el nombre de **lisofosfolípidos**.

4.2- Esfingo-Glicolípidos

Si el alcohol primario es la esfingosina, cuya estructura se puede observar en las figuras 11 y 12, tendremos los **esfingolípidos**. El grupo amino de la esfingosina es sustituido por un radical graso en unión amida. Ejemplos de estos lípidos tenemos la ceramida y la esfingomiélinea, figura 13 y 14.

Esfingolípidos

Los Esfingolípidos están formados por:

- Un alcohol (esfingosina)
- Un ácido graso
- Un sustituyente -X

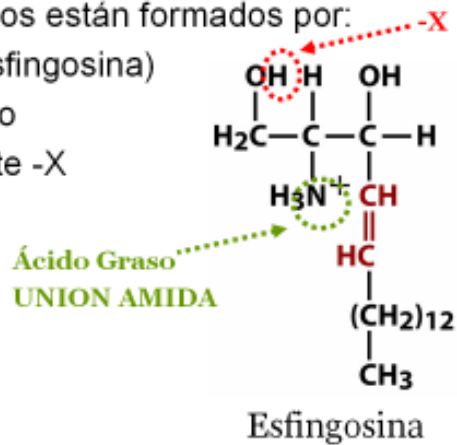


Figura N°6-14a: Esfingolípidos

Cuando el grupo amino se une a un ácido graso a través de un enlace amida $-\text{CO}-\text{NH}-$, el compuesto resultante es la **Ceramida**.

Esfingolípidos

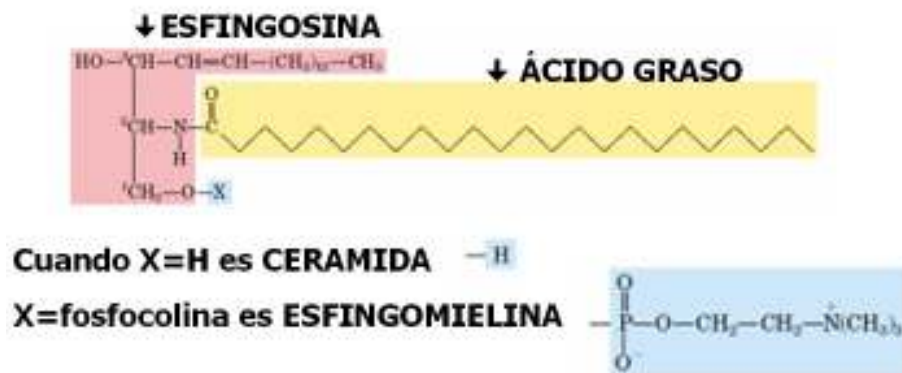


Figura N°6-14b: Estructura de un esfingolípido

En los **Glicolípidos** la parte polar está constituida por un monosacárido o un oligosacárido, unido por un enlace a un alcohol, que es la **Esfingosina**

Glicolípidos

Se encuentran en gran cantidad en SNC
Constituido por ceramida + cadena de azúcares

Ⓢ **Cerebrósidos:**
son monosacáridos de ceramida.

Ⓢ **Gangliósidos:**
son oligosacáridos de ceramida que contiene ácido siálico

Figura N°6-15: Clasificación de los glicolípidos

Por su parte, cuando la ceramida se puede unir a través del grupo -OH de la esfingosina a un monosacárido, tendremos el grupo de lípidos conocidos como **Cerebrósidos**. Si es galactosa el monosacárido se llamara galacto-cerebrósido. El mono u oligosacárido unido de esta manera a la ceramida constituye la parte polar del lípido.

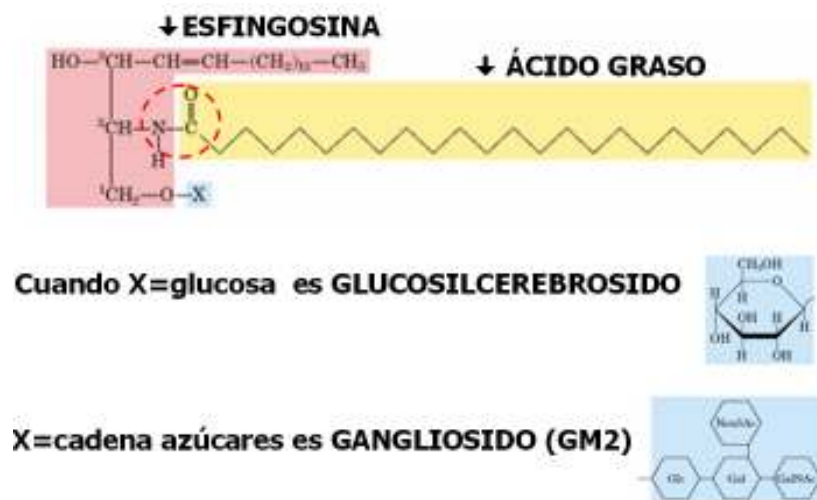


Figura N°6-16: Diferencias entre la estructura de un cerebrósido y un gangliósido

Los distintos glicolípidos se diferencian en la naturaleza del oligosacárido unido a la ceramida, que puede alcanzar grados importantes de complejidad.

Dentro de los glicolípidos tienen particular interés los **Gangliósidos**. En general podemos considerarlos como glicolípidos de la serie *ganglio-* en la que la galactosa que ocupa la posición 2 a partir de la ceramida está sustituida por uno o varios residuos

de **ácido siálico** o **N-acetil neuramínico (NANA)**; aunque hay muchas variantes estructurales de los mismos.

Recordar: Un gangliósido está constituido por la esfingosina + un ácido graso + un **oligosacárido**; si éste está constituido por la unión de un residuo de glucosa a la que se añade una galactosa a la que se une el ácido siálico y una N-acetilgalactosa (como vemos en la **figura 17**), da lugar al **Gangliósido GM₂**.

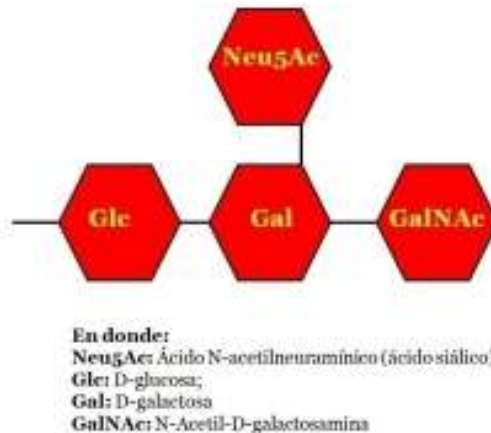


Figura N°6-17: Ejemplo de un oligosacárido constituyente de un gangliósido.

Puede observarse el gran volumen de la porción polar de estos lípidos, constituida por el oligosacárido. Los gangliósidos forman parte importante de la membrana plasmática en numerosos tejidos; son abundantes en el tejido nervioso, donde poseen importantes funciones en la transmisión del impulso nervioso.

4.3 Estructuras anfipáticas

Los lípidos anfipáticos tienen capacidad de **autoagregación**. En un medio acuoso, las cadenas hidrofóbicas tienden a excluirse del mismo interaccionando entre sí (el efecto hidrofóbico) mientras que las partes polares interaccionan con el medio. Por esa razón, los lípidos anfipáticos son las estructuras idóneas para las *interfases*, y de ahí su presencia básica en las membranas celulares. Los lípidos se pueden autoagregar formando micelas, láminas o liposomas.

- En las micelas, las cadenas hidrofóbicas de los ácidos grasos se hallan secuestradas en el núcleo de la esfera. Ver figura 6-18.

- En las formas laminares, que como veremos son la base de la estructura de las membranas biológicas, se forma una bicapa. En donde las cabezas polares interaccionan con el agua en cada superficie de la bicapa y las porciones hidrofóbicas de cada monocapa interaccionan entre si.

Por ejemplo: si tenemos un lípido anfipático como la lecitina. Al extender un conjunto de moléculas de la misma en una interfase (agua-aire, o polar-hidrofóbica), las colas hidrofóbicas del lípido se orientan hacia el aire, mientras que las polares interaccionan con el agua, dando lugar a la estructura conocida como **Monocapa**. Las membranas biológicas se forman mediante la aposición de dos monocapas lipídicas de manera que las colas hidrofóbicas quedan hacia el interior de la estructura y las cabezas polares hacia el exterior, dando lugar a la estructura conocida como **Bicapa**.

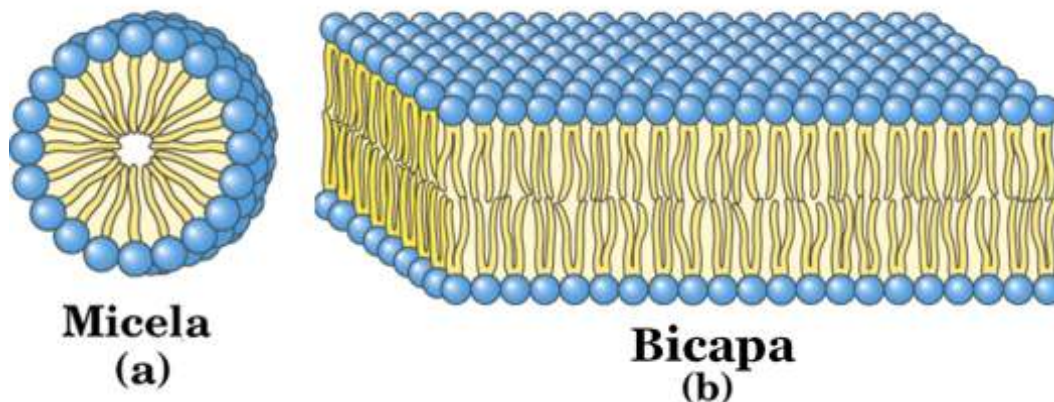


Figura N°6-18: Formas de autoagregación de los lípidos.

5- LÍPIDOS ISOPRENOIDES

Con este nombre conocemos a los lípidos formados por la condensación lineal de **unidades isoprenoides**. Desde un punto de vista experimental, corresponden a los llamados **lípidos insaponificables**, que quedan en la fase orgánica después de una saponificación. Las unidades prenoides están teóricamente basadas en el isopreno. Según el número de unidades prenoides que entran a constituir la molécula, tendremos lípidos **monoprenoides**, **diprenoides**, **triprenoides**, **tetraprenoides**, etc. Otra nomenclatura para estos lípidos se basa en la **unidad terpénica**, que equivale a un diprenoide; así, tendríamos los **hemiterpenos** (monoprenoides), los **monoterpenos** (diprenoides), los **sesquiterpenos** (triprenoides), los **diterpenos** (tetraprenoides), etc.

Un grupo particularmente importante de lípidos isoprenoides está constituido por los esteroides, que son derivados hexaprenoides y que estudiaremos aparte. Hay algunos lípidos derivados de isoprenoides de especial interés para nosotros: los esteroides y las vitaminas liposolubles (A, D, E, K).

5.1-Vitaminas liposolubles

Las vitaminas liposolubles son los **Retinoides o vitaminas A**, los **Calciferoles o vitaminas D**, los **Tocoferoles o vitaminas E** y las **Naftoquinonas o vitaminas K**. Estudiaremos más adelante en el capítulo de Vitaminas.

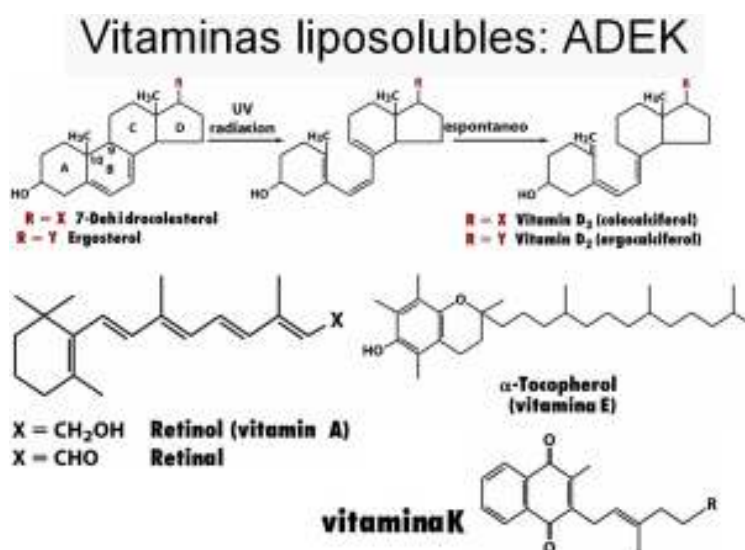


Figura N°6-19: Vitaminas liposolubles

5.2- Esteroides

Los esteroides son compuestos hexaprenoides derivados del Escualeno. Este compuesto sufre una serie de transformaciones metabólicas, dando lugar a un sistema alicíclico, el ciclopentanoperhidrofenantreno, figura 20.

El Colesterol deriva del ciclopentanoperhidrofenantreno, que es el esteroide más abundante en tejidos animales, donde es un constituyente esencial de las membranas plasmáticas, en las que contribuye a disminuir su fluidez. El colesterol puede esterificarse con una molécula de ácido graso. Figura 20. Además, el colesterol es abundante en las lipoproteínas del plasma sanguíneo, y tiende a depositarse en los *ateromas*, lesiones típicas de la *arteriosclerosis*.



Figura N°6-20: Estructura colesterol esterificado

Otra serie de esteroides está constituida por los **ácidos biliares**. Son los detergentes de la bilis: **Ácido cólico**, **Ácido quenodesoxicólico**, **Ácido desoxicólico** y el **Ácido Litocólico**. Normalmente los ácidos biliares se presentan como sus conjugados de glicina, el **Ácido glicocólico** o de taurina, el **Ácido taurocólico**, figura 21.

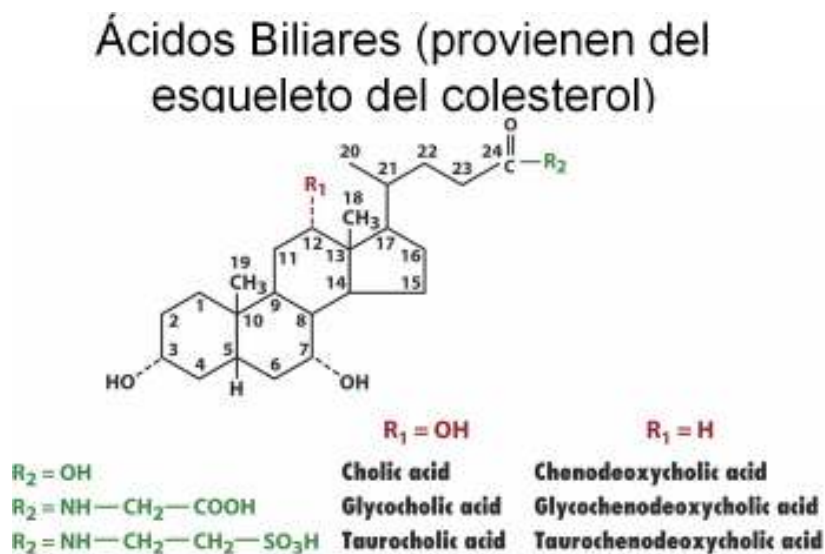


Figura N°6-21: Derivados del esqueleto del colesterol: ácidos biliares

Otros derivados del esqueleto del colesterol son las **hormonas esteroideas** que veremos en el tema de hormonas con más detalle. Figura 22.

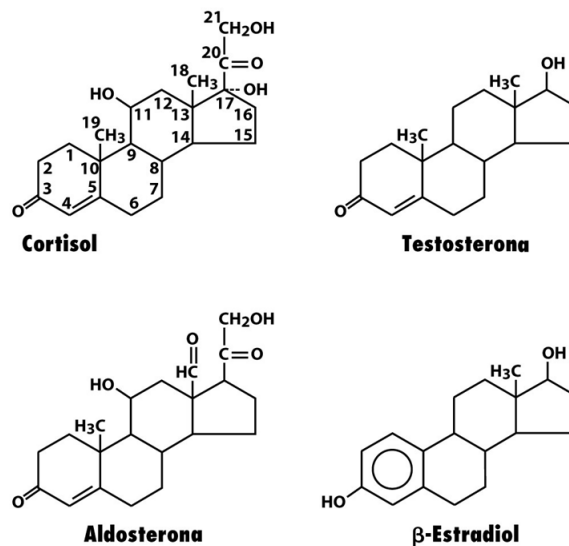


Figura N°6-22: Derivados del esqueleto del colesterol: hormonas esteroideas

DIGESTION Y ABSORCIÓN DE LOS LIPIDOS

Previa a la digestión las grasas deben emulsionarse por acción de los ácidos biliares. Por este proceso, las grandes gotas de lípidos de la dieta se transforman en numerosas gotitas de menor tamaño (micelas), aumentando la superficie de acción de las enzimas digestivas. La emulsión de las grasas se ve favorecida por los movimientos peristálticos intestinales. Las sales biliares se sintetizan en el hígado y se almacenan en la vesícula biliar.

La digestión de las grasas se realiza por la acción de las distintas enzimas:

- Lipasa Pancreática: Sobre los triglicéridos actúa principalmente la lipasa pancreática junto con la colipasa. Estas enzimas hidrolizan los triglicéridos de la dieta dando como producto un 2-monoacilglicerol y dos moléculas de ácidos grasos por molécula. Ingresan por la membrana y dentro del enterocito son reconstruidos.

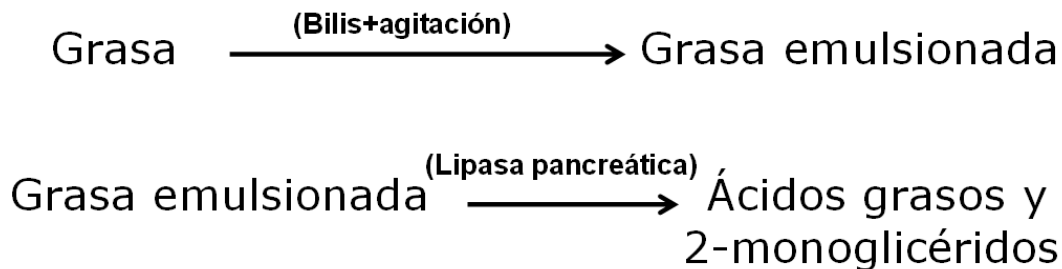


Figura N°6-23: Etapas en el proceso de digestión de las grasas provenientes de la dieta.

- Colesterol éster hidrolasa: hidroliza ésteres de colesterol y da como productos colesterol libre y ácidos grasos
- Fosfolipasa A2: libera el ácido graso de posición 2 de los fosfolípidos dejando un lisofosfolípido.

METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEINAS

El colesterol y sus ésteres, al igual que los triglicéridos, son insolubles en agua, es por ello que son transportados en el plasma sanguíneo de un tejido a otro en forma de lipoproteínas plasmáticas. Las lipoproteínas son complejos macromoleculares formados por una fracción hidrosoluble: las proteínas, llamadas apolipoproteínas, unidas a diversas combinaciones de lípidos que se ubican de acuerdo a la solubilidad con el medio acuoso (figura 23). Cada clase de lipoproteína tiene una función específica, determinada por su lugar de síntesis, su composición lipídica y el contenido en apolipoproteínas. Los componentes proteicos de las lipoproteínas actúan como señales, dirigiéndolas hacia tejidos específicos, o como activadores de enzimas que actúan sobre las lipoproteínas. De acuerdo a su densidad, se distinguen cinco categorías principales de lipoproteínas: los QM, las VLDL, las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), las LDL, y las HDL (tabla n°3).

Lipoproteínas	Origen	Función
Quilomicrones (QM)	Intestino	Transportan los triglicéridos de la dieta desde el intestino a los tejidos periféricos.
VLDL	Hígado	Transportan los triglicéridos sintetizados en el hígado (triglicéridos endógenos) a los tejidos periféricos.
IDL	Metabolismo VLDL	Proceden de las VLDL. Pueden ser

		captados por el hígado o transformadas en LDL.
LDL	Metabolismo VLDL	Son la principal forma de transporte del colesterol a los tejidos,
HDL	Hígado, intestino	Eliminan el exceso de colesterol de los tejidos y lo llevan al hígado para su metabolismo o excreción.

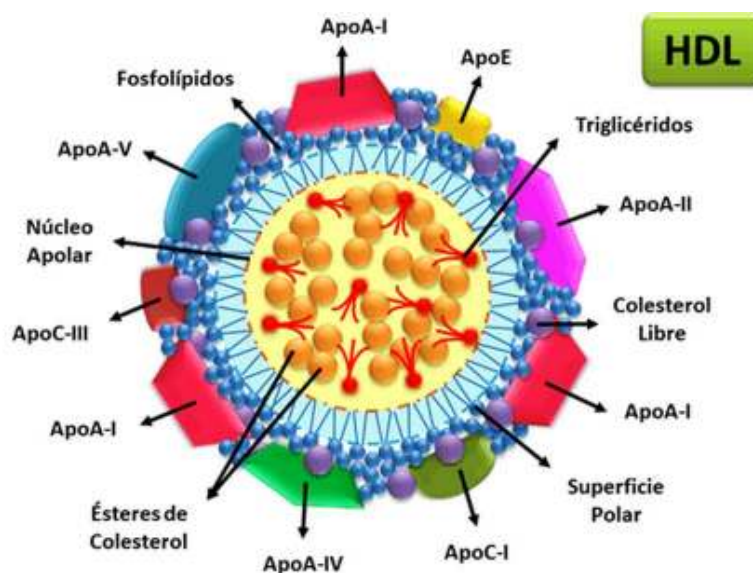


Figura 6-24: Esquema representativo de una lipoproteína. Se observa que en el exterior se ubica la región polar, compuesta por las apolipoproteínas, los fosfolípidos y el colesterol libre mientras que en el interior se ubican los lípidos no polares, como los triglicéridos y los ésteres de colesterol.

Quilomicrones (QM). Son las lipoproteínas de mayor tamaño y menor densidad, conteniendo una elevada proporción de triglicéridos. Los QM se sintetizan en las células epiteliales que recubren el intestino delgado y a continuación se trasladan a través del sistema linfático hasta entrar en el torrente circulatorio. Los triglicéridos presentes en los QM son hidrolizados por la enzima lipoproteína lipasa presente en los capilares de los tejidos adiposo, cardíaco, muscular esquelética y mamaria en el período de lactancia, permitiendo la liberación de ácidos grasos hacia estos tejidos. De este modo, los QM transportan los ácidos grasos de la dieta hasta los tejidos, donde serán almacenados o utilizados como combustible. Los QM que han sufrido la acción de la lipoproteína lipasa y están desprovistos de la mayor parte de sus TG se denominan QM remanentes. Estas partículas son captadas por el hígado, a través de la presencia de receptores específicos. Una vez en el hígado, estos QM remanentes entregan su colesterol y son posteriormente almacenados o metabolizados.

Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Cuando la dieta contiene más ácidos grasos de los que se necesitan inmediatamente como combustible, estos se convierten en triglicéridos (TG) en el hígado y se empaquetan con apolipoproteínas específicas, formando las VLDL. Además de TG, las VLDL contienen algo de colesterol libre y ésteres de colesterol. Una vez en el torrente sanguíneo, las partículas de VLDL son sometidas a la acción de la lipoproteína lipasa en los capilares de los tejidos extra hepáticos, enzima que hidroliza los TG. Los cambios sufridos por las partículas de VLDL las convierten en VLDL remanentes, también llamadas lipoproteínas de densidad intermedia.

Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL). Son partículas con alto contenido en colesterol (principalmente esterificado) y una pequeña cantidad de TG. Los receptores específicos presentes en los hepatocitos captan cerca del 70% de las partículas de IDL presentes en el torrente sanguíneo y las internalizan para luego degradarlas. Las IDL restantes (no endocitadas) interactúan con la enzima lipasa hepática, la cual continúa degradando los TG presentes en estas partículas, dando lugar a la formación de lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Lipoproteínas de baja densidad (LDL). Estas partículas son muy ricas en colesterol y ésteres de colesterol. Las LDL transportan el colesterol hasta los tejidos extra-hepáticos, que tienen receptores específicos de membrana que reconocen apolipoproteínas presentes en estas partículas que actúan como ligandos. Las LDL son entonces endocitadas y el colesterol es incorporado en las membranas y, en algunas células especializadas, es utilizado para la síntesis de hormonas esteroideas. El exceso de colesterol presente en las células es nuevamente esterificado por medio de una enzima y almacenado en la célula en la cual ingresó. Cuando el colesterol asociado a partículas de LDL se acumula en los macrófagos presentes en las paredes arteriales, comienza el proceso inflamatorio que culmina con la formación de placas de ateroma. Existen numerosos estudios que han demostrado que los niveles plasmáticos de colesterol LDL predicen significativamente la incidencia de enfermedades ateroscleróticas. De hecho, se conoce que la terapia de disminución de los niveles de colesterol LDL reduce el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. Es por este motivo que el colesterol asociado a partículas de LDL es también conocido como “colesterol malo”. (Figura 25).

Lipoproteínas de alta densidad (HDL). Estas lipoproteínas son sintetizadas principalmente en el hígado y en menor medida en el intestino. Las HDL son partículas

pequeñas, ricas en proteínas, que contienen relativamente poco colesterol. Estas partículas, en su forma discoidal, toman el colesterol de los tejidos, siendo este colesterol esterificado por acción de la enzima lecitina-colesterol-acil-transferasa (LCAT). Este colesterol ya esterificado es acumulado en el centro de estas partículas, transformando las HDL discoidales (nacientes) en partículas de HDL esféricas (maduras). Las HDL esféricas siguen en circulación, interactuando con los QM y VLDL remanentes, e intercambian moléculas de TG y colesterol esterificado. Estas partículas de HDL maduras pueden ser captadas por los receptores de HDL presentes en el hígado, donde descargan el colesterol, parte del cual será convertido en sales biliares. De este modo, las partículas de HDL participan del llamado transporte reverso del colesterol. Este transporte reverso puede ser directo (por captación de las partículas de HDL por los receptores presentes en hígado) o indirecto (a través de su interacción con QM y VLDL remanentes que son posteriormente captados por el hígado). Debido a que las partículas de HDL ayudan a eliminar el colesterol en exceso presente en los tejidos, es que al colesterol asociado a estas partículas se lo conoce como “colesterol bueno” (figura 25). De hecho, existe una relación inversa entre la concentración plasmática de colesterol HDL y el riesgo de desarrollar aterosclerosis.

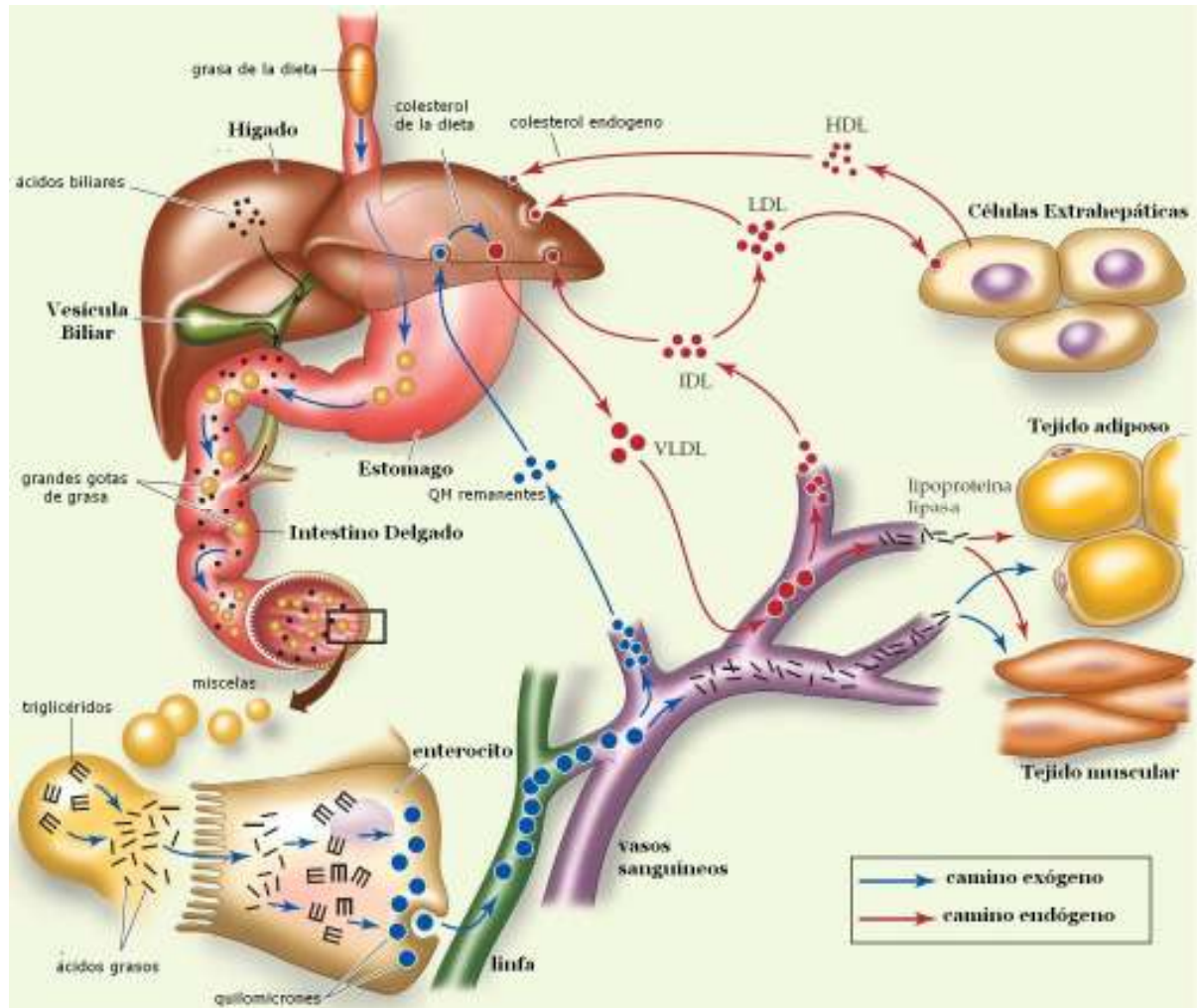


Figura 6-24: Lipoproteínas y transporte de lípidos. Los lípidos de la dieta son empaquetados en QM, la mayor parte de su contenido en TG es liberado por la lipoproteína lipasa en los tejidos adiposo y muscular durante el transporte a través de los capilares sanguíneos. Los QM remanentes (que contienen principalmente apolipoproteínas y colesterol) son captados por el hígado. Los lípidos endógenos y el colesterol del hígado son llevados hacia el tejido adiposo y muscular por medio de las VLDL. La interacción de las VLDL con la lipoproteína lipasa y la lipasa hepática (junto con la pérdida de algunas apolipoproteínas) la convierte gradualmente en LDL, que transfiere colesterol a los tejidos extra-hepáticos. En estos tejidos extra-hepáticos el colesterol es utilizado como constituyente de las membranas celulares y para la síntesis de hormonas esteroidales. El hígado capta LDL, QM remanentes y VLDL remanentes para ser degradadas. El exceso de colesterol en los tejidos extra-hepáticos es transportado de nuevo al hígado por las partículas de HDL. En el hígado, parte del colesterol se degrada, convirtiéndose en sales biliares, las cuales son secretadas a través de los conductos biliares del hígado hacia la vesícula biliar.



Figura 6-25: De acuerdo a sus funciones protectoras de la integridad de los vasos sanguíneos se llama al colesterol asociado a las partículas de HDL como colesterol bueno y el colesterol asociado a partículas de LDL como colesterol malo.

Bibliografía:

1. María Sofía Giménez. Tema 3: Lípidos. Elementos de Química Biológica para estudiantes de enfermería. Autores: Giménez, MS, Zirulnik, F, Fernández, P, Varas, SM, Fernández MR, Larregle, EV y Ramírez DC. ISBN: 950-43-8989-9. Páginas: 19-31.
2. Elena Feduchi, Isabel Blasco, Carlos Santiago Romero y Esther Yañez Bioquímica. Conceptos esenciales. Editorial medica Panamericana. 2015.
3. Lehninger Albert L., Cox Michael M., Nelson David L. Principios de Bioquímica. Capitulo 10: Lípidos. Páginas 343-368. Editorial OMEGA. 4º Edición.
4. Guyton: Fisiología Médica. 10º Edición.
5. Enrique Battaner Arias. Lípidos. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular Modelos Moleculares. Universidad de Salamanca. España.